

RAPIDLY DISSOLVING TYPE TABLET IN ORAL CAVITY

Publication number: JP10298062 (A)

Publication date: 1998-11-10

Inventor(s): ITO AKINORI; NIWA TOSHIYUKI +

Applicant(s): PFIZER PHARMA +

Classification:

- **international:** **A61K9/20; A61K47/10; A61K9/20; A61K47/10;** (IPC1-7): A61K9/20; A61K47/10

- **European:**

Application number: JP19970120148 19970424

Priority number(s): JP19970120148 19970424

Abstract of JP 10298062 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a rapidly dissolving type tablet in the oral cavity having such sufficient abrasion and strength as not to be broken at a packing operation of PTP (press through package) and an unsealing operation but as to be rapidly collapsed in the oral cavity, and further to provide a method for readily producing the tablet, without using a complex machine, capable of using a conventional machine for medical supplies and excellent in mass-productivity when producing the tablet. SOLUTION: This rapidly dissolving type tablet in the oral cavity is obtained by carrying out the wet granulation of a mixture of a pharmaceutical ingredient with a mannitol as a main vehicle, an auxiliary vehicle and a bondable disintegrator to provide granules, mixing a disintegrator powder with the granules and carrying out the compression molding of the granules. The tablet includes 65-96.4 wt.% main vehicle, 2-15 wt.% auxiliary vehicle, 0.3-5 wt.% bondable disintegrator and 0.3-8 wt.% disintegrator. The auxiliary vehicle is a crystalline cellulose, the bondable disintegrator is a carboxymethyl starch sodium and the disintegrator is at least one kind selected from the carboxymethyl starch sodium and a crosscarmellose sodium.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-298062

(43)公開日 平成10年(1998)11月10日

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 K 9/20
47/10

識別記号

F I

A 6 1 K 9/20
47/10

E
A

審査請求 未請求 請求項の数10 F D (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平9-120148

(22)出願日 平成9年(1997)4月24日

(71)出願人 000204343

ファイザー製薬株式会社
東京都新宿区西新宿2丁目1番1号

(72)発明者 伊藤 明徳

愛知県知多郡武豊町字5号地2番地 ファ
イザー製薬株式会社中央研究所内

(72)発明者 丹羽 敏幸

愛知県知多郡武豊町字5号地2番地 ファ
イザー製薬株式会社中央研究所内

(74)代理人 弁理士 小林 浩

(54)【発明の名称】 口腔内速溶型錠剤

(57)【要約】

【目的】 P T P の包装作業時並びに開封時に破損しない程度の十分な摩損性及び強度を有し、且つ口腔内で速やかに崩壊する口腔内速溶性錠剤、及びそのような錠剤の製造に際して、煩雑な機械を使用せず、従来の医薬品製造機器を使用できる量産性の優れた簡便な製造方法を提供すること。

【構成】 薬効成分、主賦形剤としてのマンニトール、助賦形剤及び結合性崩壊剤を含有する混合物を湿式造粒して得られる顆粒に、崩壊剤粉末を混合し、圧縮成形してなる口腔内速溶型錠剤を提供する。本発明の好ましい態様において、前記主賦形剤が65ないし96.4重量%の；前記助賦形剤が2ないし15重量%；前記結合性崩壊剤が0.3ないし5重量%；前記崩壊剤が0.3ないし8重量%含有される。本発明のより好ましい態様は、前記助賦形剤が結晶性セルロースであり、前記結合性崩壊剤がカルボキシメチル澱粉ナトリウムであり、前記崩壊剤がカルボキシメチル澱粉ナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムから選ばれる少なくとも1種である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬効成分、主賦形剤としてのマンニトール、助賦形剤及び結合性崩壊剤を含有する混合物を湿式造粒して得られる顆粒に、崩壊剤粉末を混合し、圧縮成形してなる口腔内速溶型錠剤。

【請求項2】 前記主賦形剤が65ないし96.4重量%；前記助賦形剤が2ないし15重量%；前記結合性崩壊剤が0.3ないし5重量%；前記崩壊剤が0.3ないし8重量%含有される請求項1記載の口腔内速溶型錠剤。

【請求項3】 前記主賦形剤が77ないし94重量%の；前記助賦形剤が3ないし10重量%；前記結合性崩壊剤が0.4ないし4重量%；前記崩壊剤が1ないし5重量%含有される請求項2記載の口腔内速溶型錠剤。

【請求項4】 前記助賦形剤が結晶セルロースであり、前記結合性崩壊剤がカルボキシメチル澱粉ナトリウムであり、前記崩壊剤がカルボキシメチル澱粉ナトリウム及びクロスカルメロースナトリウムから選ばれる少なくとも1種である請求項1記載の口腔内速溶型錠剤。

【請求項5】 前記薬効成分が、抗真菌剤、鎮痛剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、うっ血除去剤、抗生物質、ペニシリン、酵素阻害剤、抗高血圧剤、血圧降下剤、抗糖尿病剤、気管支拡張剤、抗炎症剤、抗鬱病剤、制酸剤、非鎮静性抗ヒスタミン剤、栄養補助剤、泌尿器系疾患治療剤及び食物補助剤から選ばれる請求項1記載の口腔内速溶型錠剤。

【請求項6】 前記湿式造粒前の混合物がさらに甘味剤を含有する請求項1記載の口腔内速溶型錠剤。

【請求項7】 前記顆粒に、前記崩壊剤粉末に加えて滑沢剤を添加する請求項1記載の口腔内速溶型錠剤。

【請求項8】 錠剤の上面及び／又は下面に、錠剤を分割するための少なくとも1本の溝からなる割線が刻まれる請求項1記載の口腔内速溶型錠剤。

【請求項9】 主賦形剤としてのマンニトール、助賦形剤及び結合性崩壊剤を含有する混合物を湿式造粒して得られる顆粒に、薬効成分と崩壊剤を含有する粉末を混合し、圧縮成形してなる口腔内速溶型錠剤。

【請求項10】 薬効成分、主賦形剤としてのマンニトール、助賦形剤及び結合性崩壊剤を含有する混合物を湿式造粒して得られる顆粒に、崩壊剤粉末を混合し、圧縮成形することを特徴とする口腔内速溶型錠剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】 本発明は、PTP (press through package) 包装作業時・開封時に破損することなく、医薬品として許容しうる程度の耐摩損性及び強度を有する口腔内速溶性錠剤に関する。また、本発明はそのような口腔内速溶性錠剤を簡便な工程によって製造できる方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来から、経口投与製剤として多くの形態が知られているが、最近患者の飲み易さを考慮した剤型が幾つか開発されている。例えば、国際公開WO93/15724号公報は、錠剤を従来の湿式顆粒圧縮法で製錠する従来の製造法において、圧縮形成に際し、湿潤練合物を乾燥前に圧縮形成して製造する方法を開示している。国際公開WO95/20380号公報は成形性の低い糖類及び成形性の高い糖類を含有する口腔内溶解型圧縮形成物を開示している。特開平5-271054号公報は、薬効成分と糖類とその粒子表面が湿る程度の水分とを含む混合物を打錠する口腔内溶解型錠剤の製造方法を開示している。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上述の従来技術に係る口腔内速溶性錠剤は、耐摩損性、機械的強度等において不十分であるといった製品上の問題があるか、あるいはその製造工程が煩雑、製造機械が特殊、製造歩留まりが悪い等の製造上の問題がある。

【0004】 従って、PTP包装作業時・開封時に破損しない程度の十分な摩損性及び強度を有し、且つ口腔内で速やかに崩壊する口腔内速溶性錠剤が望まれる。また、そのような錠剤の製造に際して、煩雑な機械を使用せず、従来の造粒機、乾燥機、打錠機を使用できる量産性に優れた簡便な製造方法が望まれる。

【0005】 更に、こうした口腔内溶解型製剤を必要とする嚥下力の低下した患者には高齢者が多く、これら高齢者の場合、その薬物動態の特殊性からしばしば半用量投与が望まれる。しかし、従来技術に係わる速溶錠では成形強度が低いため分割時に砕けたり、切断面から一部が脱落し、用量の正確な投与が困難となるため、分割能を有する速溶錠はこれまで見られない。従って、急速な崩壊性は保持したまま強度の大きい速溶性錠剤が望まれる。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は、薬効成分、主賦形剤としてのマンニトール、助賦形剤及び結合性崩壊剤を含有する混合物を湿式造粒して得られる顆粒に、崩壊剤粉末を混合し、圧縮成形してなる口腔内速溶型錠剤を提供する。なお、本発明においては、薬効成分は、主賦形剤としてのマンニトール、助賦形剤及び結合性崩壊剤を含有する混合物を湿式造粒して得られる顆粒に、崩壊剤を含有する粉末とともに加えることもできる。

【0007】 また、本発明は、薬効成分、主賦形剤としてのマンニトール、助賦形剤及び結合性崩壊剤を含有する混合物を湿式造粒して得られる顆粒に、崩壊剤粉末を混合し、圧縮成形することを特徴とする口腔内速溶型錠剤の製造方法を提供する。

【0008】 以下、本発明を詳細に説明する。本発明において、「口腔内速溶型」とは、人間等の哺乳類に経口投与される際に、水を服用することなく口腔内において

2分以内、好ましくは1分以内、更に好ましくは40秒以内に錠剤全量が崩壊・分散する程度の速溶性を示すことをいう。また「十分な機械的強度」とは、通例の摩損度試験において摩損度が0.8%以下、好ましくは0.5%以下となり、通常の製造工程及び流通過程において錠剤が摩損による重量減少がほとんどない強度を意味する。

【0009】本発明において用いられる薬効成分は、経口で摂取できるいかなる医薬成分を含む。本発明においては、苦味の無いか少ないものが好ましいが、苦味を有するものでも使用できる。このような薬効成分としては、抗真菌剤、例えば、フルコナゾール；鎮痛剤、例えば、アセタミノフェン及びアセチルサリチル酸；抗ヒスタミン剤、例えば、ジフェンヒドラミン、ドキシラミンサクシネート及びメクリジン；うっ血除去剤、例えば、シュードエフェドリン塩酸塩；抗生物質、例えば、アジスロマイシン及びエリスロマイシン；ペニシリン、例えば、サルタマイシリンシレート及びアモキシシリン3水和物；酵素阻害剤、例えば、スルバクタムナトリウム；抗高血圧剤、例えば、ニフェジピン、ドキサゾシンメシレート及びアムロジピンベシレート；抗糖尿病剤、例えば、グリピジド；気管支拡張剤、例えば、ビルブテロール塩酸塩及びテオフィリン；抗炎症剤、例えば、ピロキシカム、アンピロキシカム及びテニグップ；抗鬱病剤、例えば、セルトラリン塩酸塩；抗精神薬、例えばジプラシドン；抗インポテンツ薬、例えばシルデナフィルクエン酸塩、抗潰瘍薬、例えばシメチジン及びファモチジン；制酸剤、例えば、炭酸カルシウム及び酸化マグネシウム；及び非鎮静性抗ヒスタミン剤、例えば、セチリジン等を挙げることができる。本発明で用いられる薬効成分には、栄養及び食物補助剤、例えばビタミン類が含まれる。これらの薬効成分は、1種又は2種以上を組み合わせることもできる。本発明の錠剤において、薬効成分は、錠剤全重量中、好ましくは0.01ないし15重量%、より好ましくは0.1ないし10重量%配合される。

【0010】本発明の錠剤においては、主賦形剤として、マンニトールを用いることが必須である。マンニトールは適度な甘味と冷涼感があり、嗜好性の面から有利である。また、吸湿性が小さいため、保存安定性の面からも有利である。他の糖アルコール（例えばキシリトール、エリスリトール、マルチトール又はソルビトール）を用いると、最終製品である錠剤が急速な崩壊性を保持しえない。

【0011】本発明において、マンニトールは、錠剤全重量中、好ましくは65ないし96.4重量%、より好ましくは77ないし94重量%配合される。この範囲外では満足しうる急速な崩壊性が得られない場合がある。

【0012】本発明においては、主賦形剤としてのマンニトールに加えて助賦形剤を配合する。ここで、「助賦

形剤」とは、水溶性あるいは水不溶性の成形性に優れた通常用いられる医薬品添加物をいう。「成形性に優れる」とは通常200mgを直径(φ)8mmの杵を用い、打錠圧200kg/cm²で打錠した時、硬度3kg以上を示すことを意味する。本発明において用いられる好適な助賦形剤は、結晶セルロースである。「結晶セルロース」とは、 α -セルロースを鉱酸で部分的に解重合し、精製したものをいう。本発明の錠剤においては、結晶性セルロースを添加することにより崩壊性が有意に向上する。ここで用いられる結晶性セルロースは、例えば従来用いられているものや市販のもの（例えば、アビスル(R)PH-101、PH102、PH-301、PH-302、及びセオラスKG-801（商品名、旭化成工業）、あるいはそれらの粉砕品）が用いられる。これらは単独でも、二種以上を組み合わせることもできる。

【0013】結晶性セルロース等の助賦形剤は、錠剤全重量中、好ましくは2ないし15重量%、より好ましくは3ないし10重量%配合される。この範囲外では崩壊性が低下する傾向にある。添加量が15%を越えると、崩壊に係わる水を多量に必要とするため、口腔内の少ない唾液量では急速な崩壊が得られない場合がある。

【0014】本発明において用いられる結合性崩壊剤としては、例えば、コーンスターチ、バレイショ澱粉、カルボキシメチル澱粉ナトリウムなどの澱粉誘導体、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムなどのセルロース誘導体などが挙げられる。これらの中では、カルボキシメチル澱粉ナトリウムが、崩壊力が強く、崩壊に係わる水量が少ないといった観点から好ましい。

【0015】本発明において結合性崩壊剤を顆粒内部に配合しないと、顆粒が脆く製造プロセス中に粉化してしまい、製造上問題となる。また、顆粒内に本発明で挙げた結合性崩壊剤を配合することで、粒子間の結合効果を持たせることができるため、一般に知られている結合剤を使用しなくても錠剤の速崩壊性は保ったまま、機械的強度を向上させることができる。したがって本発明ではこうした崩壊剤を結合性崩壊剤と称する。より詳しくは、「結合性崩壊剤」とは、顆粒製造に際しては、個々の粒子を結合させて造粒物としての形態を形成する結合剤としての機能を有し、錠剤の経口投与に際しては、崩壊剤として速溶性を発現し得る機能を有するものをいう。

【0016】本発明の錠剤において、結合性崩壊剤は、錠剤全重量中、好ましくは0.3ないし5重量%、より好ましくは0.4ないし4重量%、最も好ましくは0.5ないし3重量%配合される。この範囲外では口腔内での崩壊性が低下する可能性が生じる。

【0017】本発明は、上記薬効成分、上記主賦形剤と

してのマンニトール、上記助賦形剤、上記結合性崩壊剤及び必要に応じてその他の添加剤を混合して混合物をつくり、この混合物を湿式造粒して顆粒を調製する。

【0018】ここで配合されるその他の添加剤は、速溶性、硬度、摩損性等への影響が許容できる範囲内であればいかなるものでもよい。そのような添加剤としては、例えば、酸味料、発泡剤、人工甘味料、香料、滑沢剤及び着色料が挙げられる。

【0019】本発明では先に述べた結合性崩壊剤が弱い結合機能を有するため、一般に知られている結合剤は使用しない。酸味料としては、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸及びそれらの塩等が挙げられる。発泡剤としては、例えば、重曹、炭酸ナトリウム等が挙げられる。人工甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチンナトリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。香料としては、例えば、レモン、レモンライム、オレンジ、ストロベリー、メントール、グレープ、コーラ等が挙げられる。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。着色剤としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号等の食用色素、食用レーキ色素、ベンガラ、酸化鉄等が挙げられる。これらの添加剤は、必要に応じて、錠剤全重量中、0.1ないし10重量%配合できる。

【0020】その他の添加剤として、処方中に局方寒天を4%以下の範囲で配合しても速崩壊性や強度特性を失わず、ほぼ同等の特性を有する口腔内速溶錠が得られる。前記寒天を4%を越えて添加すると、吸水性が増大し、口腔内の唾液量では速崩壊性が失われるため好ましくない。

【0021】本発明においては、上記の如き組成の顆粒に、崩壊剤粉末を混合して、圧縮成形して口腔内速溶型錠剤を得る。

【0022】本発明において用いられる崩壊剤は、カルボキシメチル澱粉ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上のものである。これらの崩壊剤の中では、クロスカルメロースナトリウム及びカルボキシメチル澱粉ナトリウムが、速崩壊性、耐摩損性の観点から好ましい。

【0023】本発明において、崩壊剤は、錠剤全重量中、好ましくは0.3ないし8重量%、より好ましくは1ないし5重量%配合される。この範囲外では口腔内の崩壊性が悪くなる傾向がある。

【0024】本発明においては、上記顆粒に、崩壊剤に加えて圧縮成形時の打錠障害、例えばスティッキングを防止するために滑沢剤を配合することもできる。ここで用いられる滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が挙げられる。滑沢剤

は、錠剤全重量中、好ましくは0.25ないし4重量%、より好ましくは0.5ないし3重量%配合される。

【0025】次に、本発明の製造方法について詳述する。

【0026】本発明の製造法においては、まず、上記薬効成分、上記主賦形剤としてのマンニトール、上記助賦形剤、上記結合性崩壊剤及び必要に応じてその他の添加剤を混合して混合物をつくり、この混合物を湿式造粒して顆粒を調製する。ここで用いることのできる湿式造粒方法は、従来から慣用されている湿式顆粒の製造法であれば良く、攪拌造粒、流動層造粒、押し出し造粒、転動造粒等、製造方法は限定されない。

【0027】具体的に述べると、薬効成分と、マンニトール、助賦形剤、結合性崩壊剤等を攪拌型造粒機内に仕込み、結合液（精製水等）を適量（例えば全固形成分に対し、20%重量）滴下して造粒することにより、所望の顆粒を得ることができる。この場合の攪拌機（アジテーターこれはメインブレード、ロータディスクなどと呼ばれることもある）の好ましい回転速度は、機種、全容量などによって異なるが、25ないし600回転/分、特に好ましくは60ないし550回転/分であり、粉碎機（チョッパーこれはクロススクリュウ、ランプブレイカーなどと呼ばれることもある）の回転速度は、機種、全容量によって異なるが、1200ないし4800回転/分、好ましくは1800ないし4600回転/分である。製造温度は、特に調整する必要はなく、一般に室温（例えば20ないし30℃）でよいが、必要に応じ加温、冷却等を施すことができる。

【0028】なお、水を使用しない乾式造粒法では機械的強度に劣る錠剤しか得られないか、強度をカバーするためには大きな打錠圧を要するので、製造上好ましくない。

【0029】本発明の口腔内速溶型錠剤中の顆粒は、このように攪拌造粒法により製造できるが、これに限定されるものではなく、従来より用いられている一般的方法である押し出し造粒法、流動層造粒法等で製造されても良い。

【0030】このようにして得られた顆粒は、好ましくは1000マイクロメートル以下、より好ましくは150ないし850マイクロメートルの平均粒子径を有する。また、乾燥後篩過することにより粒度の揃った顆粒が得られる。用いられる篩としては、例えば20号（850マイクロメートル）、30号（500マイクロメートル）、42号（355マイクロメートル）、50号（300マイクロメートル）、60号（250マイクロメートル）、83号（180マイクロメートル）、100号（150マイクロメートル）、140号（106マイクロメートル）、200号（75マイクロメートル）、330号（45マイクロメートル）の篩などが挙げられる。

【0031】ちなみに、各成分の混合比率や攪拌機（アジテーター）、粉碎機（チョッパー）の回転速度等を調整することにより、種々の粒子径を有する顆粒の設計も可能である。

【0032】そして、このようにして得られた顆粒を通風式棚型乾燥機、あるいは流動層乾燥機により乾燥し、この顆粒に崩壊剤粉末を、滑沢剤等の必要に応じて加えられる添加剤と共に混合し、得られる混合物を圧縮成形して錠剤を得る。圧縮成形は、通常の錠剤を製造する際に用いられる通常の打錠機（例えば、錠剤成形機YH-BT型（米倉製作所）、単発打錠機KT-2型（日栄精工株式会社製）あるいはロータリー打錠機クリンプレスコレクト12HUK（菊水製作所））にて行なうことができる。

【0033】本発明の製造法によれば、汎用の造粒機、乾燥機、打錠機を使用できるので従来の装置がそのまま使用できる。よって、本発明の製造法は、製造工程が簡便で量産性に優れており、製造コスト、製造時間、製造歩留まり等において従来の口腔内速溶型錠剤の製造法に比較して有利である。

【0034】本発明による口腔内速溶型錠剤は、機械的強度が強いため、円形、楕円形、菱形、カプセル形、三角形等の所望の形状に加工することができる。また、錠剤に分割するための割線を刻んだ分割錠の形態とすることもできる。このような分割錠剤は、その上面及び／又は下面に、錠剤を分割するための少なくとも1本の溝からなる割線が刻まれているものであり、公知の方法によって製造することができる。割線は、例えば、打錠機の杵の形状を分割錠用のものを用いることにより容易に刻設される。分割錠は公知の方法によって公知の形状に成形することができる。

【0035】より具体的には、本発明の錠剤において採用される分割錠は、片面または両面が一对の平面からなり、その一对の平面は逆側の錠剤面に向かって錠剤の縁部から内側に傾斜すると共に互いに鈍角をなし、それら平面の交差部に狭い溝を刻設してなるものであってもよい（例えば、実開平08-1012号公報参照）。

【0036】また、本願発明の錠剤は、上面及び／または下面に錠剤の分割を容易にする少なくとも一本の直径方向に延びる狭い溝からなる割線を設けた盤状の素錠であって、その上面を、対向する縁部から割線へ向けて徐々にへこませ、その下面を周辺部から中心部の方が薄肉となるようにしてなるものであってもよい（例えば、特開平08-053345号公報参照）。

【0037】このような分割錠は、例えば、半錠投与が多く望まれる高齢者医療に特に有用である。また口腔内速溶型錠剤は、本来嚥下力の低下した高齢者に適した剤形である点からも本発明の意義が高い。本発明の分割錠は、分割後の半錠の重量均一性は良く、日本薬局方重量偏差試験に適合するものが得られる。また、分割時の

破断面からの重量減少は0.1%程度と小さい。このように、割線に沿って分割したとき、良好な分割性が得られる。

【0038】ここで、前記錠剤の直径あるいは長径は、通常、6mmないし15mmであり、錠剤重量としては、通常、150mgないし1000mgであるが、これに限定されるものではない。

【0039】上記本発明の製造法によれば、日局13崩壊試験による崩壊時間が1分30秒以内、好ましくは1分以内；後述の摩損試験による摩損度が0.8%以下、好ましくは0.5%以下；後述の硬度試験による硬度が2ないし15kg、好ましくは3ないし12kgの口腔内速溶型錠剤を製造することができる。機械的強度特性としては、硬度が3kg以上、および摩損度が0.5%以内であることが、通常の医薬品包装形態（例えばPTP包装）とするのに好ましい。

【0040】

【実施例】 以下、本発明を実施例、比較例及び評価試験により詳述する。

【0041】評価試験は以下の方法で行った。

（硬度試験）錠剤の直径方向の破壊強度を錠剤硬度計（富山産業社製）にて測定した（n=3）。

（摩損度試験）摩損度試験器にて、錠剤20個を仕込み、25回転／分で4分間回転させ、摩損による減少分を重量％で表示した。

（in vitro崩壊試験）日局13崩壊試験法に準じて実施した。ただし試験液には水を用い、補助盤を使用しなかった（n=3）。

（口腔内崩壊試験）健康な成人男子の口腔内に水無しで本発明の口腔内速溶型錠剤を含ませ、圧縮成形物が口腔内の唾液のみで完全に崩壊、分散するまでの時間を測定した。結果は5人の平均で表示した。

（分割強度試験）割線部分を下にした状態で錠剤を錠剤台に置き加圧ヘッド上から割線を開くように分割した時の圧力を分割強度とした（富山産業社製錠剤硬度計使用）（n=5）。

（重量偏差試験）日局13重量偏差試験に準じて実施及び判定した。

【0042】以下、錠剤の例および比較試験結果を示す。

【0043】（実施例1）薬効成分としてクエン酸シルデナフィル（70g、ファイザー製薬）、マンニトール（791g、東和化成工業）、および助賦形剤として結晶セルロース（50g、旭化成工業）、カルボキシメチル澱粉ナトリウム（14g、松谷化学）及びアスパルテム（25g、味の素）を攪拌造粒機（ハイスピドミキサー、LFS-2型、深江工業）内に仕込み、アジテーターおよびチョッパーの回転速度を各々200回転／分、3600回転／分に設定し、精製水（196g）を滴下しながら室温で造粒を行った。得られた顆粒を流動

層乾燥機（マルチブレックスー01型、パウレック）にて乾燥後、顆粒外の粉末崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウム（30g、旭化成工業）及び滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム（20g、日本油脂）を粉末混合後、単発打錠機KT-2型（日栄精工）にて圧縮成形し、直径15mm、重量1000mgの本発明口腔内

速溶型錠剤を得た。成分組成を表1に示した。

【0044】（比較例1）及び（比較例2）

表1に示す成分組成により、（実施例1）と同様の方法にて比較用錠剤（15mmφ、1000mg）を得た。

表1

	実施例1		比較例1		比較例2	
原料名	添加量(g)	重量(%)	添加量(g)	重量(%)	添加量(g)	重量(%)
クエン酸シルデナフィル	70	7.0	70	7.0	70	7.0
マンニトール	791	79.1	198	19.8	198	19.8
キシリトール	--	--	593	59.3	--	--
エリスリトール	--	--	--	--	593	59.3
結晶セルロース	50	5.0	50	5.0	50	5.0
カルボキシメチル澱粉Na	14	1.4	14	1.4	14	1.4
アスパルテーム	25	2.5	25	2.5	25	2.5
（精製水）	（196）	--	（80）	--	（126）	--
クロスカルメロースNa	30	3.0	30	3.0	30	3.0
ステアリン酸Mg	20	2.0	20	2.0	20	2.0
全量	1000	100	1000	100	1000	100

【0045】錠剤の性能試験結果を表2に示す。

表2

	打錠圧(kg)	硬度(kg)	摩損度(%)	in vitro 崩壊時間	口腔内崩壊時間
実施例1	1500	14.9	0.59	1分21秒	56秒
比較例1	1000	11.3	0.06	30分40秒	--
比較例2	1000	11.5	0.37	4分33秒	--

【0046】表2よりマンニトールを主賦形剤として配合した実施例1では、摩損度が0.8%以下、崩壊時間が1分30秒以内というように速溶型錠剤として優れた特性を有していた。

【0047】（実施例2）マンニトール、結晶セルロース、カルボキシメチル澱粉ナトリウム、アスパルテームを表3に示す配合量にて乳鉢中で均一に混合し、精製水3.5mlを加え練合した。練合物を20号ふるいにて押し出し造粒し、通風式乾燥機（SPH-201型、タバイエスベック）中で50℃、4時間乾燥した。乾燥造

粒物を30号ふるいにて整粒後、クロスカルメロースナトリウム、ベシル酸アムロジピン及びステアリン酸マグネシウムを粉末添加、混合し、ブリネル式錠剤成形試験機（YH-BT型、米倉製作所）にて打錠し、直径10.5mm、重量500mgの本発明速溶錠を得た。

【0048】（比較例3）表3に示す成分組成により、（実施例2）と同様の方法にて比較用錠剤（直径10.5mm、重量500mg）を得た。

表3

	実施例2		比較例3	
原料名	添加量(g)	重量(%)	添加量(g)	重量(%)
マンニトール	21.225	84.9	22.475	89.9
結晶セルロース	1.25	5.0	--	--
カルボキシメチル澱粉Na	0.4	1.6	0.4	1.6
アスパルテーム	0.625	2.5	0.625	2.5
（精製水）	（3.5）	--	（2.5）	--
ベシル酸アムロジピン	0.25	1.0	0.25	1.0
クロスカルメロースNa	0.75	3.0	0.75	3.0
ステアリン酸Mg	0.5	2.0	0.5	2.0
全量	25	100	25	100

【0049】錠剤の性能試験結果を表4に示す。

表4

	打錠圧(kg)	硬度(kg)	摩損度(%)	in vitro 崩壊時間	口腔内崩壊時間
実施例 2	750	7.0	0.12	58 秒	45 秒
	1000	8.7	0.14	1 分 06 秒	51 秒
比較例 3	750	5.1	0.35	2 分 28 秒	1 分 51 秒
	1000	7.4	0.20	2 分 41 秒	1 分 44 秒

【0050】表4より結晶セルロースを助賦形剤として添加した実施例2ではそれを含まない比較例3と比べ、崩壊時間が短縮され（1分以内）、速溶型錠剤として優れた特性を有していた。

【0051】（比較例4及び5）表5に示す成分組成により、（実施例2）と同様の方法にて比較用錠剤（直径10.5mm、重量500mg）を得た。

表5

	比較例 4		比較例 5	
原料名	添加量(g)	重量(%)	添加量(g)	重量(%)
マンニトール	21.975	87.9	22.375	89.5
結晶セルロース	1.25	5.0	1.25	5.0
カルボキシメチル澱粉Na	0.4	1.6	--	--
アスパルテーム	0.625	2.5	0.625	2.5
（精製水）	(3.5)	--	(3.0)	--
ベシル酸アムロジピン	0.25	1.0	0.25	1.0
クロスカルメロースNa	--	--	--	--
ステアリン酸Mg	0.5	2.0	0.5	2.0
全量	25	100	25	100

【0052】錠剤の性能試験結果を表6に示す。

表6

	打錠圧(kg)	硬度(kg)	摩損度(%)	in vitro 崩壊時間	口腔内崩壊時間
実施例 2	750	7.0	0.12	58 秒	45 秒
	1000	8.7	0.14	1 分 06 秒	51 秒
比較例 4	750	7.2	0.28	58 秒	1 分 03 秒
	1000	10.5	0.22	1 分 03 秒	1 分 14 秒
比較例 5	750	7.2	0.36	11 分 42 秒	--
	1000	10.7	0.22	11 分 07 秒	--

【0053】表6より、顆粒の内外に各々結合性崩壊剤及び崩壊剤を配合した実施例2では、耐摩損性に強い良好な機械的強度と急速な崩壊性を有する（1分以内）速溶型錠剤が得られた。また、顆粒内に結合性崩壊剤を配合しないと顆粒が脆く、製造プロセス中に粉化し、実用

上問題となった（比較例4）。

【0054】（実施例3-5）表7に示す成分組成により、（実施例2）と同様の方法にて本発明速溶錠（直径10.5mm、重量500mg）を得た。

表7

	実施例 3		実施例 4		実施例 5	
原料名	添加量(g)	重量(%)	添加量(g)	重量(%)	添加量(g)	重量(%)
メシル酸ドキサゾシン	1.5	1.0	0.25	1.0	0.25	1.0
マンニトール	127.35	84.9	22.0	88.0	20.375	81.5
結晶セルロース	7.5	5.0	1.25	5.0	1.25	5.0
カルボキシメチル澱粉Na	2.4	1.6	0.125	0.5	0.75	3.0
アスパルテーム	3.75	2.5	0.625	2.5	0.625	2.5
（精製水）	(28.0)	--	(3.5)	--	(4.5)	--
クロスカルメロースNa	4.5	3.0	0.25	1.0	1.25	5.0
ステアリン酸Mg	3.0	2.0	0.5	2.0	0.5	2.0
全量	150	100	25	100	25	100

【0055】錠剤の性能試験結果を表8に示す。

表8

	打錠圧(kg)	硬度(kg)	摩損度(%)	in vitro 崩壊時間	口腔内崩壊時間
実施例3	750	7.7	0.16	28 秒	36 秒
	1000	10.4	0.18	38 秒	45 秒
実施例4	750	8.1	0.18	33 秒	31 秒
実施例5	750	8.2	0.02	57 秒	50 秒

【0056】表8より顆粒内部の結合性崩壊剤が0.5～3%、顆粒外部の崩壊剤が1～5%の範囲で1分以内の崩壊時間と0.5%以下の摩損度というように速溶型錠剤として優れた特性を有していた。

【0057】次に本願発明の他の実施例を示す。

【0058】(実施例6) マンニトール360g、結晶セルロース20g、局方寒天15g、アスパルテーム10gを混合後、水360gに懸濁分散したカルボキシメチル澱粉ナトリウム16gを用いて流動層造粒機(マルチプレックス-01型、パウレック)にて造粒した。この時の造粒条件としてスプレー圧0.5kg/cm²、スプレー速度17.4g/ml、空気温度はスプレー中60℃、スプレー終了後80℃で行なった。乾燥後造粒物にメシル酸ドキシゾシンを1.0%重量、クロスカルメロースナトリウムを3.0%重量、ステアリン酸マグネシウムを2.0%重量配合し、(実施例2)と同様の方法にて打錠し、直径10.5mm、重量500mgの本発明速溶錠を得た。成分組成を表9に、錠剤の性能試験結果を表10に示す。

表9

実施例6		
原料名	配合量(g)	重量(%)
マンニトール	20.10	80.4
結晶セルロース	1.12	4.5
カルボキシメチル澱粉Na	0.89	3.5
アスパルテーム	0.56	2.2
局方寒天	0.84	3.4
(精製水)	(20.10)	--
メシル酸ドキシゾシン	0.25	1.0
クロスカルメロースNa	0.75	3.0
ステアリン酸Mg	0.5	2.0
全量	25	100

	打錠圧(kg)	硬度(kg)	分割強度(kg)	摩損度(%)	in vitro 崩壊時間	口腔内崩壊時間
実施例6	750	6.9	--	0.16	28 秒	60 秒
実施例7	750	6.1	3.5	0.44	23 秒	30 秒
実施例8	750	3.5	1.4	0.42	16 秒	22 秒

【0059】(実施例7) 表7に示した(実施例3)と同一処方にて得た打錠用粉末を単発式打錠機(KT-2型、日栄精工)にて圧縮成形し、直径10.5mm、重量400mg、厚さ4.8mmの一本の溝を持つ割線入り平型本発明速溶錠を得た。錠剤の性能試験結果を表10に示す。また、分割特性を表11に示す。

【0060】(実施例8) 表7に示した(実施例3)と同一処方にて得た打錠用粉末を単発式打錠機(KT-2型、日栄精工)にて圧縮成形し、直径8.5mm、重量200mg、厚さ3.2mmの一本の溝を持つ割線入り片面アーチ型本発明速溶錠を得た。錠剤の性能試験結果を表10に示す。また、分割特性を表11に示す。

表10

表11

	サンプル 項目	原錠		左半錠		右半錠	
		重量(mg)	偏差(%)	重量(mg)	偏差(%)	重量(mg)	偏差(%)
実施例 7	平均	405.9	--	205.5	--	200.0	--
	最大	409.1	0.79	219.0	6.55	214.0	6.99
	最小	401.7	1.04	189.9	7.61	185.5	7.26
	変動係数	--	0.60	--	4.32	--	4.52
	分割による重量減少			0.375mg (0.092%)			
	サンプル 項目	原錠		左半錠		右半錠	
		重量(mg)	偏差(%)	重量(mg)	偏差(%)	重量(mg)	偏差(%)
実施例 8	平均	199.5	--	99.2	--	100.0	--
	最大	201.2	0.86	106.3	7.12	106.4	6.35
	最小	198.2	0.65	93.2	6.08	92.8	7.24
	変動係数	--	0.52	--	4.88	--	5.25
	分割による重量減少			0.215mg (0.108%)			

【0061】これらの結果より流動層造粒法により製造した実施例6、及び割線入りの分割速溶錠とした実施例7、8ともに摩損度が0.5%以下、崩壊時間が1分以内というように速溶型錠剤として優れた特性を有していた。また、2タイプ(平型、片面アーチ型)の割線入り速溶錠ともに分割前後での重量偏差試験に合格し、分割

時の破損による重量減少が0.1%と少なく、良好な分割性が達成された。

【0062】(実施例9及び10)表12に示す成分組成により、(実施例2)と同様の方法にて本発明速溶錠(直径10.5mm、重量500mg)を得た。表12

原料名	実施例 9		実施例 10	
	添加量(g)	重量(%)	添加量(g)	重量(%)
メシル酸ドキサゾン	0.25	1.0	0.25	1.0
マンニトール	20.225	80.9	20.225	80.9
結晶セルロース	1.25	5.0	1.25	5.0
カルボキシメチル澱粉Na	0.4	1.6	0.4	1.6
アスパルテーム	0.625	2.5	0.625	2.5
局方寒天	1.0	4.0	--	--
(精製水)	(4.5)	--	(3.5)	--
クロスカルメロースNa	0.75	3.0	0.75	3.0
ステアリン酸Mg	0.5	2.0	0.5	2.0
局方寒天	--	--	1.0	4.0
全量	25	100	25	100

【0063】錠剤の性能試験結果を表13に示す。

表13

	打錠圧(kg)	硬度(kg)	摩損度(%)	in vitro 崩壊時間	口腔内崩壊時間
実施例 3	750	7.7	0.16	28 秒	36 秒
	1000	10.4	0.18	38 秒	45 秒
実施例 9	750	8.4	0.16	39 秒	47 秒
	1000	10.5	0.04	50 秒	59 秒
実施例 10	750	7.5	0.14	35 秒	39 秒
	1000	10.6	0.06	48 秒	53 秒

【0064】(実施例11)表14に示す成分組成により、(実施例2)と同様の方法にて本発明の速溶錠(直径10.5mm、重量500mg)を得た。

表14

原料名	実施例 11	
	配合量(g)	重量(%)
マンニトール	21.225	84.9
結晶セルロース	1.25	5.0
カルボキシメチル澱粉Na	0.4	1.6
アスパルテーム	0.625	2.5
(精製水)	(3.5)	--
ベシル酸アムロジピン	0.25	1.0
カルボキシメチル澱粉Na	0.75	3.0
ステアリン酸Mg	0.5	2.0
全量	25	100

【0065】錠剤の性能試験結果を表15に示す

表15

	打錠圧(kg)	硬度(kg)	摩損度(%)	in vitro 崩壊時間	口腔内崩壊時間
実施例11	500	4.3	0.32	51 秒	55 秒
	750	6.1	0.24	56 秒	52 秒

【0066】

【発明の効果】以上述べたように、本発明は、速溶性、摩損性及び硬度のいずれにおいても優れた口腔内速溶錠剤を提供することができる。従って、本発明の錠剤は、PTP包装用としても好ましく用いることができる。また、本発明の製造方法は、従来の造粒機、乾燥機、打錠

機を用いる簡便な工程で、口腔内速溶型錠剤を製造することができ、従来法に比較して、製造コスト、製造歩留まり等においても有利である。更に分割錠への適用が可能になり、半錠投与が多く望まれる高齢者医療に特に有用である。

【0067】